

EJU



REC'D 14 JUL 2000

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

09/980788**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **26 MAI 2000**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITE

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M+Planche', enclosed within a large, loopy oval stroke.

Martine PLANCHE



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **8 JUIN 1999**
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **9907201**
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **75 INPI PARIS**
DATE DE DÉPÔT **08 JUIN 1999**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

BREVATOME
03, rue du Docteur Lancereaux
75008 PARIS

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande
de brevet européen

☐ demande initiale

☐ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent

références du correspondant

téléphone

7068 du

B 13265.3/EW

01 53 83 94 00

12.06.98

DD 1983

☐ certificat d'utilité n°

date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé

☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

PLATE-FORME D'ANALYSE CHIMIQUE OU BIOLOGIQUE A MICROBALANCES,
DISPOSITIF ET PROCEDE D'ANALYSE UTILISANT LA PLATE-FORME.

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

Forme juridique

COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE
Etablissement public de Caractère Scientifique,
Technique et Industriel

Nationalité (s)

Française

Adresse (s) complète (s)

31,33 rue de la Fédération 75752 PARIS 15ème

Pays

France

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire)

E. WEBER
422-5/S002

WE

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

[Signature]

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg B 13265.3/EW

75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

990 7201

TITRE DE L'INVENTION :

**PLATE-FORME D'ANALYSE CHIMIQUE OU BIOLOGIQUE A MICROBALANCES,
DISPOSITIF ET PROCEDE D'ANALYSE UTILISANT LA PLATE-FORME.**

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

**E. WEBER
c/o BREVATOME
25 rue de Ponthieu
75008 PARIS**

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

PELTIE Philippe

**Vers le Mont
38760 SAINT PAUL DE VARCES**

CAILLAT Patricee

**10 rue de Provence
38130 ECHIROLLES**

FRANCE

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

PARIS LE 8 JUIN 1999

**E. WEBER
422-5/S002**

WZ

PLATE-FORME D'ANALYSE CHIMIQUE OU BIOLOGIQUE A
MICROBALANCES, DISPOSITIF ET PROCEDE D'ANALYSE
UTILISANT LA PLATE-FORME.

5 Domaine technique

La présente invention concerne une plate-forme d'analyse chimique ou biologique.

De telles plates-formes sont généralement désignées par puces de détection ou biopuces, selon le
10 domaine d'application.

Elle comportent une pluralité de sites, par exemple sous la forme de microcuvettes. Sur les sites sont placés des réactifs, identiques ou différents pour chaque site, qui sont susceptibles de réagir
15 sélectivement avec une ou plusieurs composants d'un milieu à analyser ou analyte.

Dans le présent exposé, les termes réactif et réaction sont compris dans un sens très large englobant à la fois les réactions chimiques au sens usuel du
20 terme et les phénomènes de complexation, ou d'hybridation qui concernent plus spécifiquement le matériel biologique, tel que par exemple les brins d'ADN.

L'invention concerne également un procédé et un
25 dispositif d'analyse permettant la lecture des sites de la plate-forme d'analyse.

La lecture peut être la simple détermination pour chaque site, si une réaction a eu lieu ou non. Elle peut aussi comporter une quantification des
30 réactions qui ont eu lieu.

L'invention trouve des applications dans les domaines de l'analyse chimique ou biologique, et en particulier pour le séquençage de l'ADN.

Etat de la technique antérieure

Un exemple particulier d'analyse qu'il est possible d'effectuer au moyen de plates-formes d'analyse est, comme indiqué ci-dessus le séquençage de l'ADN.

Les plates-formes d'analyse, ou biopuces, comportent un grand nombre de sites sur lesquels sont initialement greffés des brins d'ADN appelés sondes. Une sonde différente est greffée sur chaque site et constitue le "réactif".

Lorsqu'une telle plate-forme est mise en contact avec un milieu à analyser contenant également des brins d'ADN, une hybridation peut avoir lieu entre les brins présents dans le milieu et les sondes qui leur sont appariés. Une hybridation sélective a donc lieu.

Après cette opération, l'examen des sites permet de déterminer ceux qui ont réagi, c'est-à-dire ceux dont les sondes ont fait l'objet d'une hybridation et de connaître ainsi la composition du milieu analysé ou tout au moins certains constituants du milieu analysé.

On connaît différentes techniques permettant d'identifier les sites qui ont réagi.

Une première technique consiste à détecter la fluorescence d'un marqueur accroché à l'échantillon d'ADN à analyser.

Une autre technique consiste à détecter des charges électriques portées par le squelette phosphaté des molécules d'ADN au moyen d'un transistor à effet de champ.

Ces techniques sont intéressantes mais nécessitent une préparation des molécules pour leur conférer la propriété électrique ou émissive qui sert à leur reconnaissance.

5 On connaît également une technique dans laquelle les sondes d'ADN sont fixées sur une plaque de quartz que l'on fait vibrer.

Lorsque la sonde fait l'objet d'une hybridation, sa masse augmente et la fréquence de
10 résonance de la plaque de quartz diminue. Ce phénomène est utilisé pour détecter l'hybridation.

Toutefois, pour obtenir un bon résultat, la surface de la plaque de quartz doit être de l'ordre de quelques millimètres carrés. Or, une telle surface
15 n'est pas compatible avec les impératifs d'une intégration d'un nombre toujours plus grand de sites.

L'augmentation du nombre de sites sur les puces s'accompagne généralement d'une réduction de leur taille, de façon à limiter la surface totale de la
20 puce.

On connaît encore une autre technique permettant de lire les sites sans faire appel à des marqueurs. Cette technique fait appel à un microscope à force atomique (AFM) pour "cartographier la surface" de
25 la puce. L'extrême précision de cet appareil permet de détecter directement l'hybridation. Le principe de l'AFM repose sur la déformation d'une micropoutre que l'on approche de la surface de la puce, la déformation provoquée par des interactions entre une pointe à
30 l'extrémité de la poutre et la surface balayée est mesurée simplement par un faisceau laser réfléchi par cette poutre.

Avec un bras de levier de 10 cm, une déformation de l'ordre du nanomètre infléchit le faisceau laser de plusieurs microns, ce qui peut facilement être mis en évidence par un réseau de photodétecteurs.

La microscopie par force atomique souffre cependant d'un certain nombre de limitations. En effet, sa mise en oeuvre doit avoir lieu de préférence en salle blanche et il faut un temps non négligeable pour analyser un site d'une biopuce. Il n'est donc pas concevable d'utiliser un microscope AFM pour mesurer des centaines de sites en parallèle. Enfin, son coût est rédhibitoire actuellement pour en faire un simple lecteur de puces.

Une description plus détaillée des microscopes AFM et des techniques associées peut être trouvée dans les documents (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7) dont les références sont précisées à la fin de la présente description.

20

Exposé de l'invention

La présente invention a pour but de proposer une plate-forme d'analyse ainsi qu'un dispositif de lecture ne présentant pas les limitations évoquées ci-dessus.

25

En particulier, un but est de proposer une plate-forme d'analyse et une méthode d'analyse permettant de détecter les réactions ou hybridations qui ont lieu sans faire appel à des marqueurs fluorescents et sans préparation préalable des produits à analyser.

30

Un autre but est de permettre la quantification des réactions qui ont eu lieu.

Un but est encore de proposer une plate-forme d'analyse avec des sites miniaturisés et pouvant comporter un nombre important de tels sites.

5 L'invention a également pour but de proposer une méthode d'analyse pouvant être mise en oeuvre sans avoir recours à une salle blanche, et qui ne perturbe pas le site analysé.

Enfin, un but de l'invention est de proposer une plate-forme et un dispositif de lecture simples,
10 fiables et économiques.

Pour atteindre ces buts, l'invention a plus précisément pour objet une plate-forme d'analyse biologique ou chimique comportant un support fixe et au moins un premier support mobile susceptible d'être
15 garni de réactif, le support mobile étant relié au support fixe par des premiers moyens de maintien flexibles susceptibles d'être infléchis en réponse à une modification d'un poids supporté par le premier support mobile, provoquée par une réaction dudit
20 réactif.

Chaque support mobile ou au moins une partie de ces supports peuvent constituer un site d'analyse tel qu'évoqué précédemment, en étant garni avec un réactif chimique ou biologique. Les supports mobiles d'une même
25 plate-forme peuvent comporter des réactifs différents ou identiques.

Lors d'une réaction chimique ou biologique, par exemple lors d'une hybridation d'un brin d'ADN avec une sonde d'ADN, le poids supporté par le support mobile
30 concerné est modifié.

En particulier, ce poids est augmenté lors d'une hybridation.

Le poids peut aussi augmenter ou diminuer en raison d'une modification des poids moléculaires du réactif, lorsque celui-ci réagit chimiquement.

Comme le support mobile est maintenu par des
5 moyens flexibles, c'est-à-dire présentant une certaine raideur, la modification du poids supporté par le support mobile se traduit par un infléchissement plus ou moins important de ces moyens.

Les moyens de maintien flexibles peuvent
10 comporter, par exemple, au moins une poutre flexible présentant une première extrémité solidaire du support mobile et une deuxième extrémité solidaire du support fixe. On peut noter que, dans une réalisation simplifiée, le support mobile peut être formé par une
15 portion de la poutre flexible, de préférence au voisinage de l'extrémité mobile de la poutre.

La poutre peut être une poutre droite, ou, de préférence, une poutre repliée, par exemple en spirale. Le fait de replier la poutre en spirale permet
20 d'augmenter sa longueur et donc la sensibilité du dispositif.

L'extrémité fixe de la poutre correspond par exemple à l'extrémité extérieure de la spirale, tandis que l'extrémité centrale, libre, porte le support
25 mobile.

Dans une réalisation perfectionnée de la plate-forme, celle-ci peut comporter au moins un second support mobile associé au premier support mobile, le deuxième support mobile étant relié audit support fixe
30 par des seconds moyens de maintien flexibles. Le deuxième support mobile est de préférence garni d'un élément de même masse que le réactif qui se trouve sur le premier support mobile, mais qui ne réagit pas avec

l'analyte à tester. Il s'agit par exemple du même réactif que celui garnissant le premier support, mais neutralisé. Par ailleurs, les premier et second moyens de maintien, avec les supports mobiles associés, 5 peuvent avantageusement présenter la même raideur.

De préférence, les premier et deuxième supports mobiles peuvent être adjacents. Le deuxième support mobile n'est pas utilisé comme site d'analyse, mais sert de référence pour effectuer des mesures 10 différentielles. Ces mesures sont alors davantage affranchies des conditions de mesure et conduisent à une meilleure sensibilité.

Bien que non indispensable, l'utilisation de support mobiles doubles est particulièrement appropriée 15 lorsqu'on souhaite quantifier une réaction qui a eu lieu, en mesurant de combien le poids du réactif s'est modifié.

Ceci permet par exemple de connaître la longueur et/ou le nombre de brins d'ADN hybridés.

20 Dans une analyse plus sommaire, de type tout ou rien, une précision de mesure moindre avec un dispositif simplifié peut être préférée.

Dans une réalisation particulière, la plateforme peut comporter une première poutre flexible pour 25 le maintien du premier support mobile, et une deuxième poutre flexible pour le maintien du second support mobile, les première et deuxième poutres présentant des tronçons parallèles juxtaposés.

Grâce aux tronçons parallèles juxtaposés les 30 poutres flexibles de chaque paire de supports mobiles sont sensiblement soumises aux mêmes conditions extérieures de mesure et un gain important en terme d'encombrement peut être obtenu.

Comme cela ressortira plus clairement de la suite de la description, la mesure de la déflexion, c'est-à-dire du déplacement des supports mobiles peut faire appel à la réflexion d'un faisceau laser.

5 A cet effet, le support mobile ou une partie solidaire du support mobile peut comporter une surface réfléchissante pour un faisceau laser.

 L'invention concerne également un dispositif de lecture d'une plate-forme d'analyse telle que décrite.
10 Le dispositif comprend une source de lumière apte à produire un faisceau de lumière de lecture, des moyens pour diriger le faisceau vers au moins un support mobile, et des moyens de réception d'un faisceau réfléchi provenant du support mobile, et de détection
15 de déplacements dudit faisceau réfléchi.

 Les moyens de réception du faisceau réfléchi et de détection de ses déplacements peuvent comporter une pluralité de photodétecteurs. Lorsque les photodétecteurs sont balayés par le faisceau réfléchi,
20 l'amplitude de déplacement du faisceau est déterminé, par exemple, en fonction du nombre de photodétecteurs balayés.

 Comme l'amplitude de déplacement du faisceau est liée au déplacement du support mobile ou à
25 l'infléchissement des moyens flexibles de maintien du support mobile, il est possible de calculer cette valeur.

 La valeur correspondant au déplacement du support mobile est une valeur de sortie du dispositif
30 qui peut être affichée ou également enregistrée en vue d'un traitement de données ultérieur.

 Le dispositif peut encore comporter des moyens de déplacement relatif du faisceau de lecture et de la

plate-forme pour balayer avec le faisceau une pluralité de supports mobiles de la plate-forme.

Ces moyens permettent d'explorer successivement une pluralité de sites, c'est-à-dire une pluralité de supports mobiles. Ils comportent par exemple un plateau tournant ou une table de translation pour déplacer la plate-forme d'analyse devant une source de lumière de lecture.

La source de lumière de lecture et les moyens de réception du faisceau réfléchi peuvent également être conçus pour pouvoir se déplacer.

Enfin, une pluralité de sources de lumière de lecture associées à une pluralité de moyens de réception de faisceaux réfléchis peuvent être prévus en vue d'une lecture simultanée d'une pluralité de sites.

L'invention concerne encore un procédé d'analyse biologique ou chimique utilisant une plate-forme d'analyse et éventuellement un dispositif de lecture tels que décrits.

Selon ce procédé :

- on équipe au moins un support mobile d'un réactif dont le poids est susceptible d'être modifié lors d'une réaction chimique ou biologique,
- on met en contact le support avec un milieu à analyser susceptible de contenir des espèces pouvant réagir avec ledit réactif de façon à modifier son poids,
- on détecte un éventuel déplacement du support mobile par l'intermédiaire d'un faisceau de lumière dirigé vers et réfléchi depuis le support mobile.

La détection du déplacement du support mobile peut être soit une simple détection de type tout ou

rien, c'est-à-dire une détection dont l'objet est de déterminer si le support mobile s'est déplacé ou non.

La détection peut aussi avoir pour objet de mesurer l'amplitude du déplacement du support mobile, ce qui permet de calculer, en connaissant la raideur des moyens flexibles de maintien du support mobile, la modification du poids de la structure mobile.

La détection, c'est-à-dire la mesure de l'amplitude de déplacement du support mobile, peut, comme évoqué précédemment, être une mesure absolue ou une mesure relative par rapport à un deuxième support mobile, sensiblement identique, mais neutre.

Enfin, l'invention a pour objet un procédé de fabrication d'une plate-forme d'analyse telle que décrite. Selon ce procédé :

- on forme un masque de gravure sur un substrat ayant une couche sacrificielle disposée entre une couche mince superficielle et une couche de base, le masque de gravure présentant un motif qui définit l'emplacement et les dimensions du support mobile et des moyens de maintien flexible,
- on met en forme par gravure la couche mince superficielle selon le motif du masque,
- on élimine sélectivement la couche sacrificielle pour libérer le support mobile et les moyens de maintien associés.

Les gravures mises en œuvre d'une part pour la mise en forme de la couche mince superficielle et d'autre part pour l'élimination locale de la couche sacrificielle sont de préférence des gravures sélectives permettant d'attaquer préférentiellement le matériau de la couche mince superficielle ou celui de la couche sacrificielle enterrée.

Le substrat utilisé est, par exemple, un substrat du type silicium sur isolant (SOI) dans lequel la couche de base et la couche mince superficielle sont en silicium et dans lequel la couche enterrée est en oxyde de silicium.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention ressortiront mieux de la description qui va suivre, en référence aux figures des dessins annexés. Cette description est donnée à titre purement illustratif et non limitatif.

Brève description des figures

- La figure 1 est une représentation schématique et simplifiée d'une partie d'une plate-forme d'analyse et d'un dispositif de lecture, conformes à l'invention.

- La figure 2 est un schéma également simplifié illustrant le principe de lecture de la plate-forme.

- La figure 3 est un graphique indiquant une amplitude de déflexion de supports mobiles de différentes plates-formes en fonction d'une variation du poids supporté par des supports mobiles de ces plates-formes.

- Les figures 4 à 8 sont des coupes schématiques d'un substrat, illustrant des étapes successives de la fabrication d'une plate-forme d'analyse conforme à l'invention.

Description détaillée de modes de mise en oeuvre de l'invention

La description qui suit se rapporte plus particulièrement à un site d'analyse particulier d'une

plate-forme. il convient cependant de garder à l'esprit qu'une même plate-forme peut comporter un grand nombre de tels sites.

5 A titre d'exemple, une même plate-forme peut comporter jusqu'à 1000 sites d'analyse.

Sur la figure 1, la référence 102 désigne un site particulier d'une plate-forme 100 équipée d'une pluralité de sites.

10 Chaque site comprend deux supports mobiles 104a, 104b associés.

Le premier support mobile 104a est équipé d'un ou plusieurs brins d'ADN 106a greffés à sa surface et susceptibles de s'hybrider sélectivement avec des brins appariés se trouvant dans une solution ou un milieu à
15 analyser.

Le deuxième support mobile 104b, associé au premier, est disposé en son voisinage et est équipé de brins d'ADN identiques 106b mais neutralisés, c'est-à-dire inhybridables, ou d'une molécule de même poids. Il
20 peut également être dépourvu de réactif. Les deux supports mobiles, bien que voisins sont indépendants l'un de l'autre. Le deuxième support mobile sert de "référence" puisque porteur d'une sonde neutralisée. La lecture après hybridation est une lecture
25 différentielle entre la déflexion de la poutre 108a portant le premier support mobile et celle d'une poutre 108b portant le deuxième support mobile.

Chaque support mobile est relié à un support fixe 110 par l'intermédiaire respectivement d'une
30 poutre flexible 108a, 108b. Le support fixe 110 est par exemple un cadre rigide de la plate-forme s'étendant entre les sites ou à la périphérie des sites 100.

On observe sur la figure que les supports mobiles 104a, 104b sont simplement formés par les extrémités libres des poutres flexibles 108a, 108b. A cet effet, les extrémités libres des poutres sont
5 élargies.

Les poutres flexibles sont repliées selon un motif en spirale carrée. Elles présentent une extrémité fixe solidaire du support fixe 110 et une extrémité mobile solidaire respectivement du support mobile
10 associé ou formant directement le support mobile.

Sur l'exemple de la figure, les poutres flexibles 108a, 108b de chaque site s'étendent de façon concentrique de manière à présenter des segments rectilignes parallèles et adjacents.

15 La longueur des segments extérieurs, les plus longs est par exemple de l'ordre de 100 à 150 μm , ce qui correspond sensiblement à la dimension du côté d'un site 102.

Les poutres qui ne sont maintenues que par leur
20 extrémité fixe sont susceptibles de s'infléchir en réponse à une modification du poids supporté par les supports mobiles correspondants.

L'inflexion, et donc le déplacement des supports a lieu préférentiellement selon une direction
25 Z, indiquée sur la figure, qui est perpendiculaire au plan principal de la plate-forme.

Une sensibilité maximale de mesure est obtenue lorsque la direction Z est sensiblement confondue avec le champ de gravitation terrestre, ce qui a lieu
30 naturellement en disposant la plate-forme sur un plan de travail horizontal.

L'amplitude de la déflexion en réponse à une modification de poids donnée dépend d'un grand nombre

de paramètres. Parmi ceux-ci, on peut citer la longueur et la forme des poutres 108a, 108b, leur épaisseur, leur largeur et le matériau utilisé. Ces paramètres peuvent être ajustés pour obtenir une constante de
5 raideur souhaitée.

Des exemples de choix possibles pour les paramètres sont indiqués dans la suite de la description, en relation avec la figure 4.

Il convient de préciser que différentes formes
10 de poutre flexible peuvent être envisagées. De plus, d'autres réalisations des moyens flexibles de maintien du support mobile peuvent être conçus.

La référence 120 désigne une source de lumière de lecture. Il s'agit par exemple d'un laser émettant
15 un ou plusieurs faisceaux parallèles 122.

Le faisceau laser est dirigé vers les supports mobiles ou il se réfléchit. La réflexion peut avoir lieu sur les supports mobiles, sur une extrémité des poutres flexibles ou éventuellement sur des surfaces
20 réfléchissantes solidaires des supports mobiles.

Le ou les faisceaux réfléchis 124a, 124b sont dirigés vers un ensemble de détecteurs photoélectriques 126 capables de détecter un déplacement des faisceaux et éventuellement de mesurer l'amplitude des
25 déplacements.

Les photodétecteurs sont reliés à des moyens d'enregistrement et d'exploitation, par exemple sous la forme d'un ordinateur 128.

Dans l'exemple de la figure, deux faisceaux
30 124a et 124b sont réfléchis à partir des deux supports mobiles 104a et 104b.

La réception des deux faisceaux sur les détecteurs photoélectriques permet soit d'effectuer

deux mesures indépendantes, soit d'effectuer une mesure différentielle.

Dans l'exemple illustré, la plate-forme 100 est disposée sur une table de translation 103 permettant de
5 déplacer la plate-forme 100 selon deux directions X et Y, perpendiculaires à la direction Z déjà mentionnée.

Le déplacement de la plate-forme permet de balayer plusieurs sites avec la même source de lumière, pour des mesures successives.

10 La source de lumière 120 et les détecteurs photoélectriques 126 peuvent également être conçus pour pouvoir être déplacés, si nécessaire.

La figure 2 montre schématiquement comment la
15 déflexion des moyens de maintien flexibles se traduit par un déplacement du faisceau réfléchi.

Sur la figure 2, des éléments identiques ou similaires à ceux de la figure 1 portent les mêmes références auxquelles on a ajouté 100.

20 La figure 2 montre un support mobile 204, maintenu par une poutre flexible droite 208, de longueur L, la longueur L étant mesurée d'un point fixe jusqu'au centre de gravité du support mobile. Le support est représenté en trait plein dans sa position
25 de repos et dans une position dans laquelle la poutre est infléchie. Cette deuxième position appelée "position infléchie" est représentée en trait discontinu.

Dans la position de repos du support mobile
30 204, un faisceau laser 222, provenant d'une source 220, se réfléchit en formant un rayon réfléchi 224r.

Le rayon réfléchi 224r, dans la position de repos, vient en incidence sur un ensemble de détecteurs 226 en une première position 227r.

5 Dans la position infléchie du support mobile 204, un rayon réfléchi 224d vient en incidence sur les détecteurs en une deuxième position 227d, décalée par rapport à la première.

Pour une longueur de poutre L donnée, un angle de déflexion α se traduit par un déplacement D du faisceau réfléchi entre les première et deuxième positions 227r, 227d sur les détecteurs 226.

Sur la figure, on a également représenté la déflexion d , entre les deux positions du support mobile 204.

15 Dans l'exemple de la figure, avec une poutre 240 d'une longueur de 100 nm, avec un support mobile dont la demi-longueur ℓ est de 40 μm , une déflexion d de 1 nm se traduit par un déplacement D du faisceau de 2,5 μm sur les détecteurs.

20

La figure 3 est un graphique logarithmique qui indique en ordonnée la déflexion d'une poutre à son extrémité, en fonction de la variation du poids que supporte le support mobile.

25 La déflexion, qui correspond à la déflexion d sur la figure 2 est indiquée en ordonnée et exprimée en nanomètres.

La variation du poids (masse) est reportée en abscisse et exprimée en nanogrammes.

30 Les courbes C_1 , C_2 et C_3 du graphique sont établies avec un dispositif conforme à la figure 1, où le tronçon rectiligne extérieur le plus long de la

poutre repliée en spirale est de 150 μm , et où les tronçons sont respectivement espacés de 5 μm .

Pour la courbe C_1 , la largeur de la poutre est de 5 μm et son épaisseur de 1 μm .

5 Pour la courbe C_2 , la largeur de la poutre est de 5 μm et son épaisseur de 3 μm .

Pour la courbe C_3 , la largeur de la poutre est de 5 μm et son épaisseur de 5 μm .

On observe une linéarité entre la variation du poids et la déflexion. Les courbes (droites) C_1 , C_2 , C_3 10 présentent une pente qui caractérise la raideur des moyens flexibles de maintien (poutre). Le graphique permet, en connaissant la courbe (droite) de raideur, de déterminer la variation du poids en fonction de 15 l'amplitude de la déflexion enregistrée.

La raideur des moyens flexibles est de préférence ajustée pour que, en fonction d'une gamme de variations de poids envisagée, la partie de la courbe caractéristique correspondante se situe majoritairement 20 au-dessus d'une ligne notée I. La ligne I correspond à des déflexions dont l'amplitude est supérieure ou égale à 1 nm. Ces déflexions sont plus aisément détectables.

Les figures 4 à 8, décrites ci-après, indiquent 25 les étapes d'un procédé de fabrication d'une plate-forme selon l'invention.

Pour des raisons de simplification, seules une partie d'une plate-forme comprenant un seul site d'analyse est représentée.

30

La figure 4 montre un substrat initial 10 comprenant une couche de base épaisse 12, servant de

support, une couche sacrificielle intermédiaire 14 et une couche mince superficielle 16.

Le substrat est par exemple un substrat de type SOI (Silicon On Insulator, silicium sur isolant) dans lequel la couche de base et la couche superficielle sont en silicium et dans lequel la couche intermédiaire est en oxyde de silicium.

La couche superficielle 16 est utilisée pour fabriquer une poutre flexible qui se termine par un support mobile tel que décrit précédemment.

Pour ajuster la raideur de la poutre, il est possible de modifier l'épaisseur de la couche mince superficielle 16.

A cet effet, une épitaxie de silicium sur la couche superficielle 16 permet d'ajuster avec précision son épaisseur.

La figure 5 montre la formation d'un masque 18 sur la couche superficielle 16. Le masque présente un motif qui correspond à la forme et à l'emplacement de la poutre flexible et des supports mobiles que l'on souhaite réaliser.

Le masque est lui-même mis en forme par insolation et développement selon des techniques usuelles de micro-électronique.

Une première gravure sélective du silicium a alors lieu pour éliminer la partie de la couche mince de silicium non protégée par le masque. On obtient ainsi la structure de la figure 6.

La première gravure est par exemple du type gravure sèche en "Reactive Ion Etching" (gravure par ions réactifs), par exemple, en SF_6 ou BCl_3 .

Cette gravure est sélective par rapport à l'oxyde de silicium, de sorte qu'elle est arrêtée par la couche sacrificielle enterrée 14. La couche de base 12 est par conséquent protégée.

5

La figure 7 montre la structure obtenue après l'élimination du masque 18. On distingue sur cette figure deux tronçons 20 de la poutre flexible vue en coupe, ainsi qu'une partie de support fixe 22.

10

Une deuxième gravure sélective, par voie chimique (FH), de la couche d'oxyde de silicium sacrificielle permet d'éliminer cette couche sous les parties mobiles, c'est-à-dire en particulier sous les tronçons 20 de la poutre flexible.

15

On observe sur la figure 8 que la deuxième gravure élimine également une partie de la couche sacrificielle correspondant au support fixe, c'est-à-dire en particulier en l'extrémité fixe de la poutre. Toutefois, dans ces régions, la couche sacrificielle n'est pas complètement éliminée de sorte que le support fixe 22 et en particulier l'extrémité fixe de la poutre restent fermement solidaires de la couche de base 12.

25

DOCUMENTS CITES

(1)

"High sensitivity micromachined biosensor"

30

D.R. Baselt- Proc. Of IEEE, vol. 85, n° 4, avril 97.

(2)

"Analysis and design of an interdigital cantilever
as a displacement sensor"

5 G.G. Yaralioglu - Journ. Of appl. Ph., vol. 83,
n° 12, 15 juin 1998

(3)

10 "Indépendant detection of vertical and lateral
forces with a sidewall-implanted dual-axis
piezoresistive cantilever"

B.W. Chiu - Appl. Ph. Letters, vol. 72, n° 11, 16
mars 1998

(4)

15 "Microfabrication of new sensors for scanning probe
microscopy"

W. Noël, - Journ. Micromech., 8, 1998.

(5)

20 "High resolution analysis of biological samples by
scanning probe microscopy"

W.B. Stine, Europ. Micro. and Anal., nov. 1995.

(6)

"Microstructured polymer tips for scanning near-
field optical microscopy"

25 H. Stürmer, Ultramicroscopy 71, 1998

(7)

"Balance approach for mechanical properties test of
micro fabricated structure"

X. Xiong, SPIE, Vol. 3223.

REVENDICATIONS

1. Plate-forme d'analyse biologique ou chimique (10, 102) comportant au moins un support fixe (12, 22, 110) et au moins un premier support mobile (104a, 204) susceptible d'être garni de réactif, le support mobile étant relié au support fixe par des premiers moyens de maintien flexibles (20, 108a, 208) susceptibles d'être infléchis en réponse à une modification d'un poids supporté par le premier support mobile.
2. Plate-forme selon la revendication 1, dans laquelle le premier support mobile (104a) est garni d'un réactif chimique ou d'un réactif biologique.
3. Plate-forme selon la revendication 2, comprenant au moins un deuxième support mobile (104b) associé au premier support mobile (104a), le deuxième support mobile étant relié audit support fixe (110) par des seconds moyens de maintien flexibles (108b) et étant garni d'un matériau non réactif de façon à présenter une masse égale à celle du premier support, garni de réactif.
4. Plate-forme selon l'une des revendications précédentes dans laquelle les moyens de maintien flexibles comportent au moins une poutre flexible présentant une première extrémité solidaire du support mobile et une deuxième extrémité solidaire du support fixe.
5. Plate-forme selon la revendication 4, dans laquelle une partie de la poutre au voisinage de la

première extrémité de la poutre forme le support mobile.

6. Plate-forme selon la revendication 3,
5 comprenant une première poutre flexible (108a) de maintien du premier support (104a) mobile et une deuxième poutre flexible (108b) de maintien du second support mobile (104b), les première et deuxième poutres présentant des tronçons parallèles juxtaposés.

10

7. Plate-forme selon la revendication 6, dans laquelle le premier et deuxième supports sont sensiblement identiques et dans laquelle les première et deuxième poutres présentent des coefficients de
15 raideur sensiblement les mêmes.

8. Plate-forme selon la revendication 4, dans laquelle la poutre présente une forme en spirale et le support mobile est ménagé sensiblement au centre de la
20 spirale.

9. Plate-forme selon la revendication 1, dans laquelle le support mobile ou au moins une partie solidaire du support mobile présente une surface
25 réfléchissante pour un faisceau laser.

10. Plate-forme selon la revendication 1, comprenant une pluralité de supports mobiles, reliés au support fixe.

30

11. Dispositif de lecture d'une plate-forme selon la revendication 1, comprenant au moins une source de lumière (120, 220) apte à produire un

faisceau de lumière de lecture, des moyens (126, 226) pour diriger le faisceau vers au moins un support mobile, et des moyens de réception d'un faisceau réfléchi provenant du support mobile, et de détection
5 de déplacements dudit faisceau réfléchi.

12. Dispositif selon la revendication 11, dans lequel les moyens (126, 226) de réception du faisceau réfléchi et de détection de déplacements comportent une
10 pluralité de photodétecteurs.

13. Dispositif selon la revendication 11, dans lequel les moyens pour diriger le faisceau vers au moins un support mobile comportent des moyens (103) de
15 déplacement relatif du faisceau et de la plate-forme pour balayer avec le faisceau une pluralité de supports mobiles de la plate-forme.

14. Procédé d'analyse biologique ou chimique au
20 moyen d'une plate-forme conforme à la revendication 1, dans lequel :

- on équipe au moins un support mobile d'un réactif dont le poids est susceptible d'être modifié lors d'une réaction chimique ou biologique,
- 25 - on met en contact le support avec un milieu à analyser susceptible de contenir des espèces pouvant réagir avec ledit réactif de façon à modifier son poids,
- on détecte un éventuel déplacement du support mobile
30 par l'intermédiaire d'un faisceau de lumière dirigé vers et réfléchi depuis le support mobile.

15. Procédé de fabrication d'une plate-forme d'analyse selon la revendication 1, dans lequel :

- 5 - on forme un masque de gravure (18) sur un substrat (10) avec une couche sacrificielle (14) disposée entre une couche mince superficielle (16) et une couche de base (12), le masque de gravure présentant un motif qui définit l'emplacement et les dimensions du support mobile et des moyens de maintien flexible,
- 10 - on met en forme par gravure la couche mince superficielle selon le motif du masque,
- on élimine sélectivement la couche sacrificielle pour libérer le support mobile et les moyens de maintien associés.

15

16. Procédé selon la revendication 15, dans lequel le substrat est du type silicium sur isolant (SOI) dans lequel la couche de base et la couche mince superficielle sont en silicium et dans lequel la couche
20 enterrée est en oxyde de silicium.

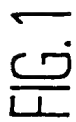


Fig. 1

FIG. 2

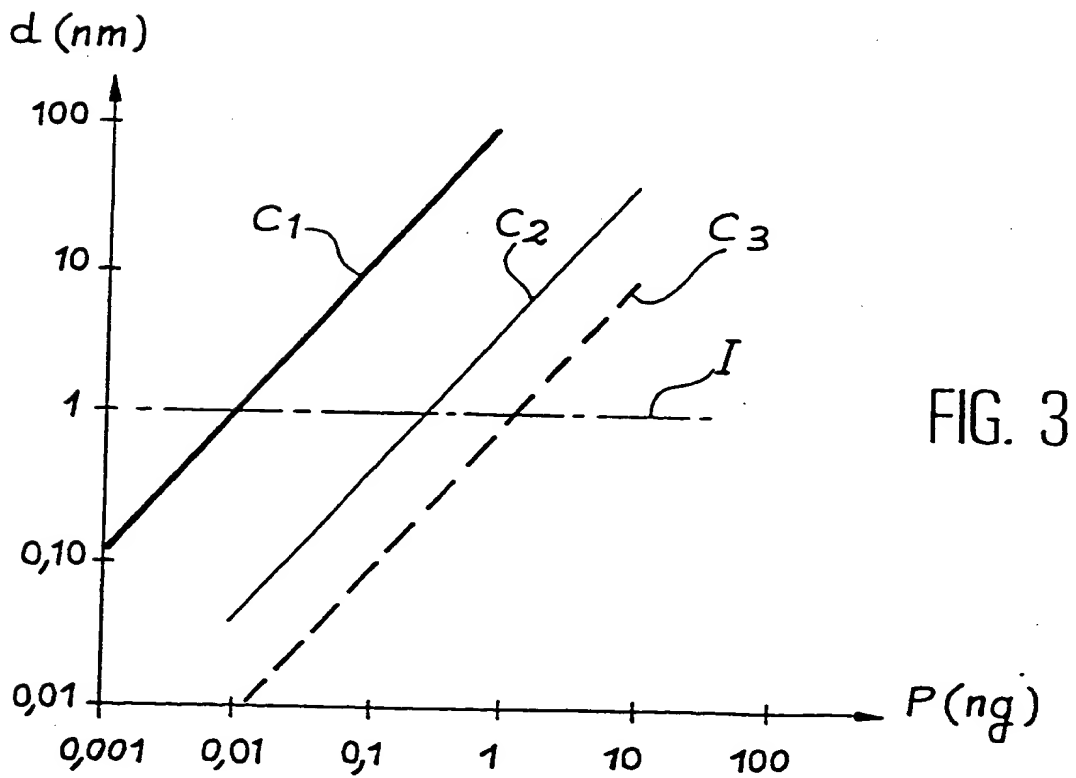
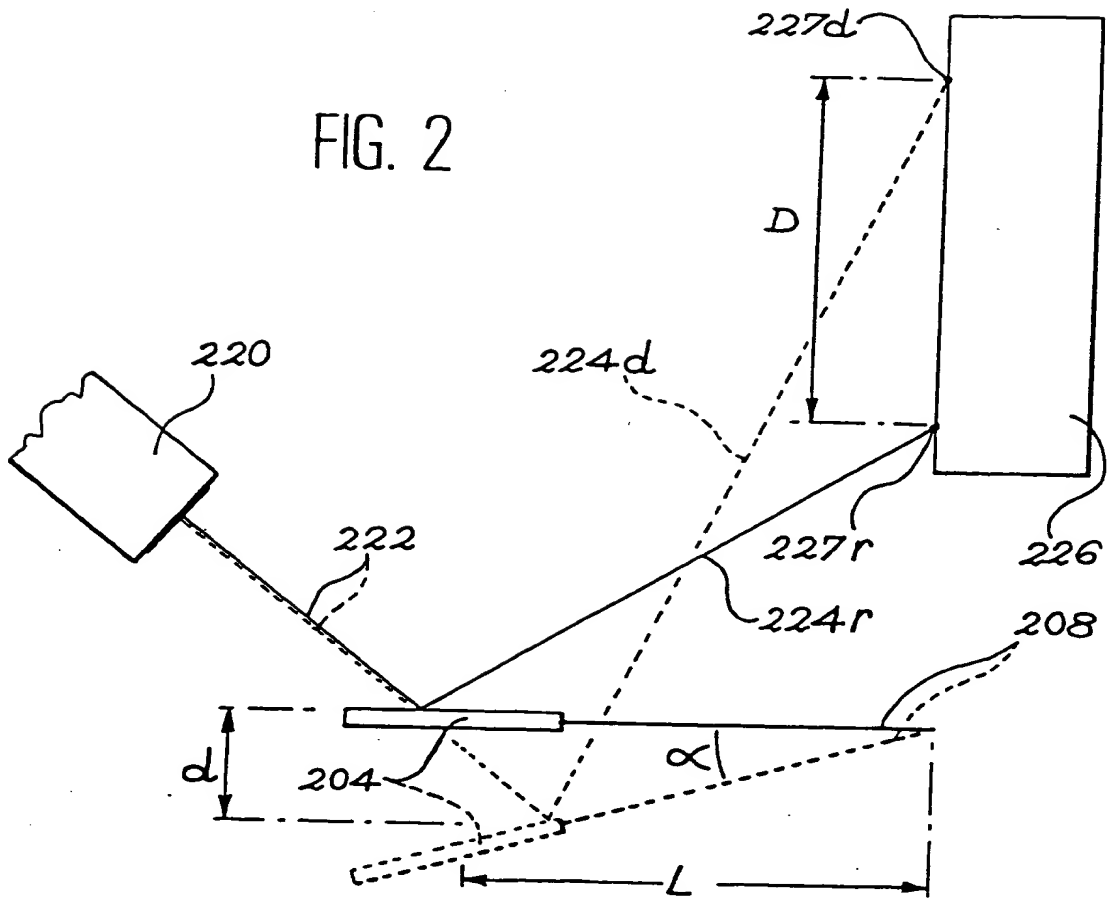


FIG. 3

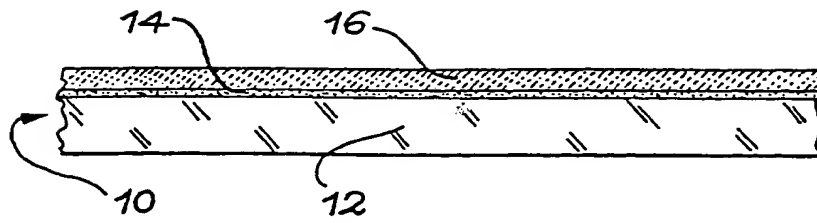


FIG. 4

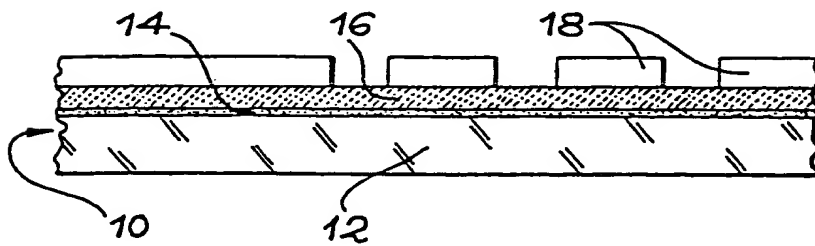


FIG. 5

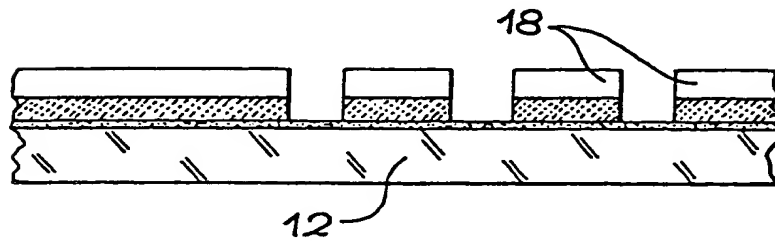


FIG. 6

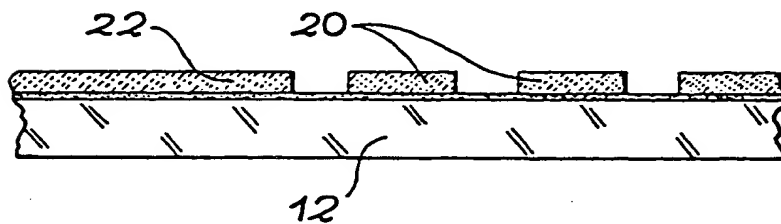


FIG. 7

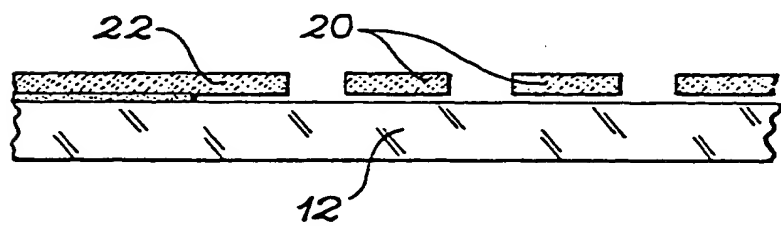


FIG. 8



11

